



TITLE:

初診時に転移を有する進行性尿路上皮癌における原発巣摘除の意義

AUTHOR(S):

堀, 淳一; 玉木, 岳; 安住, 誠; 柿崎, 秀宏

CITATION:

堀, 淳一 ...[et al]. 初診時に転移を有する進行性尿路上皮癌における原発巣摘除の意義. 泌尿器科紀要 2016, 62(1): 1-7

ISSUE DATE:

2016-01-31

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207631>

RIGHT:

許諾条件により本文は2017/02/01に公開

初診時に転移を有する進行性尿路上皮癌における原発巣摘除の意義

堀 淳一, 玉木 岳, 安住 誠, 柿崎 秀宏
旭川医科大学腎泌尿器外科学教室

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PRIMARY TUMOR RESECTION IN PATIENTS WITH METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA AT INITIAL PRESENTATION

Jun-ichi HORI, Gaku TAMAKI, Makoto AZUMI and Hidehiro KAKIZAKI
The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

We retrospectively reviewed 67 patients who presented with metastatic urothelial carcinoma to the Department of Urology, Asahikawa Medical University Hospital between 2000 and 2013. Furthermore, 13 patients with comparatively longer survival (2 years or longer after diagnosis) were analyzed to find any clinical characteristics among these patients. The primary site was the upper tract in 41 patients and bladder in 26. The most frequent metastatic site was regional lymph nodes (49 patients), followed by viscera (36 patients) and distant lymph nodes (17 patients). Primary tumor resections were performed on 83% of the patients with only regional lymph node metastasis, but on only 35% of the patients with distant metastasis. Median overall survival (OS) of patients was 8.5 months in this series. Median OS of patients with only regional lymph node metastasis was 15 months, which was significantly longer than that (8 months) of patients with distant metastasis. Multivariate analysis revealed only regional lymph node metastasis and the number of metastatic sites were significant prognostic factors for OS. We further investigated the clinical characteristics of 13 patients with comparatively longer survival. Other than a small number of metastatic sites (1 or 2) and no distant lymph node metastasis, we could not find any significant characteristics to predict longer prognosis. The present study showed that primary tumor resection did not have a significant benefit on survival in patients with metastatic urothelial carcinoma at initial presentation. However, primary tumor resection should be considered when there is only regional lymph node metastasis and few metastatic sites.
(Hinyokika Kyo 62 : 1-7, 2016)

Key words : Advanced urothelial carcinoma, Primary tumor resection, Regional lymph node metastasis, Distant metastasis

緒 言

転移を有する尿路上皮癌の予後は不良であるが、その状況により治療方針は様々である。根治手術後の再発や、初診時から臓器転移やリンパ節転移を有する進行性のものまで様々な状況が考えられる。特に、初診時にすでに転移を有する状態で紹介される進行性の尿路上皮癌症例に対して、化学療法や原発巣摘除、放射線治療、時に転移巣切除まで行うこともあるが予後は悪い。しかしこういった集団の治療は転移数や患者の全身状態はもちろん、症状の有無など一概には統一した治療方針がないのが現状である。そのため、そもそも原発巣を摘除すべきか否かについて迷うケースが散見される。

今回、われわれは初診時に転移を有する尿路上皮癌症例につき後方視的に検討し、原発巣摘除術（膀胱全摘除術、腎尿管全摘除術）がこのような症例の生命予後延長に寄与するのかどうかにつき検討したので報告

する。

対 象 と 方 法

2000年から2013年までの13年間に、旭川医科大学病院にて治療した初診時に転移を有する尿路上皮癌67例につき、治療内容、病理結果、再発の有無と時期および予後につき後方視的に診療録から情報収集し検討した。

また、比較的長期生存を得られたと考えられた13症例について、これらの臨床的な特徴を検討した。

生存率はKaplan-Meier法で算出し、有意差検定にはLog-rank検定を用いた。生存に影響を与える因子について多変量解析（Cox比例ハザードモデル）にて検討し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

結 果

患者背景をTable 1に示す。原発巣は上部尿路が

Table 1. Clinical characteristics of 67 patients

Factors	Median (range or %)
Follow up (month)	10 (2-96)
No cases	67
Age	69 (56-86)
Men to women ratio	3 : 1
Primary site	
Upper urinary tract	41 (61%)
Bladder	26 (39%)
Metastatic site at initial visit	
Regional lymph node	49
Organ	36
Distant lymph node	17
No metastasis	1 (1-5)

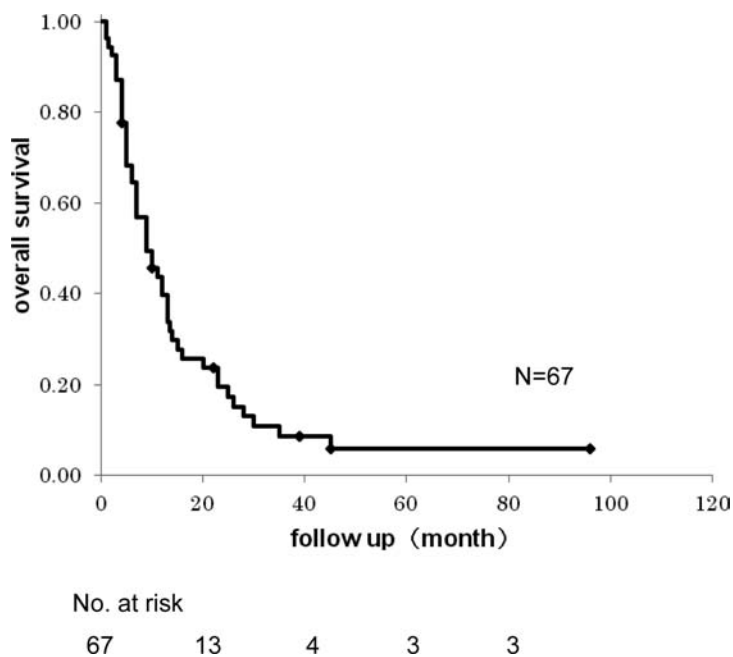
Table 2. Treatment sequences of 67 patients

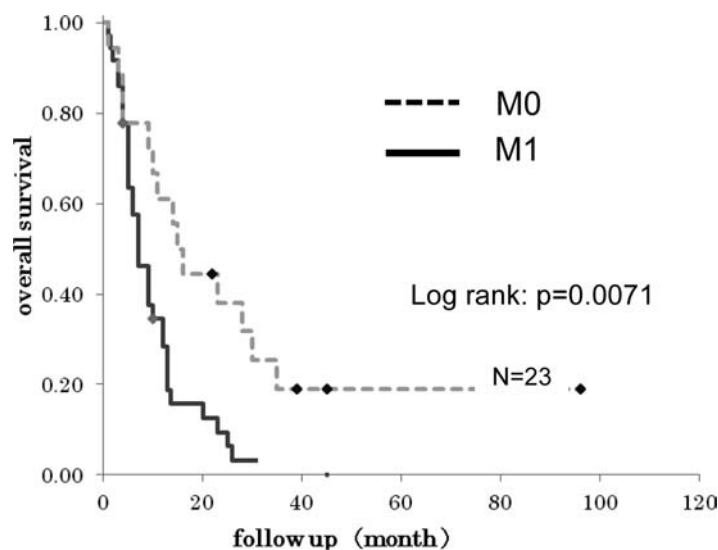
Treatment strategy	No cases	Median OS (month)
Regional Lymph node metastasis alone	23	15
Chemotherapy→primary resection	6	23.5
Primary resection→chemotherapy	8	28
Primary resection alone	5	4
No operation (only chemotherapy or radiation)	3	13
No treatment	1	9
Distant metastasis	44	8
Chemotherapy→primary resection	7	9.5
Primary resection→chemotherapy	5	55.5
Primary resection alone	4	7
No operation (only chemotherapy or radiation)	25	7.5
No treatment	3	3.5

61%を占めていた。転移巣は、所属リンパ節転移が最も多く、次いで臓器転移、遠隔リンパ節転移の順であった。転移巣数は中央値で1（1～5）であった。臓器転移部位は、肺21例、骨17例、肝臓15例、副腎6例、脳3例であった（重複例あり）。治療内容を具体的に示したのが Table 2 である。全体では35例（52%）に原発巣摘除がなされていた。このうち、所属リンパ節転移のみの23例中19例（83%）で原発巣切除がなされていた一方、遠隔転移のある症例で原発巣摘除が施行されたのは44例中16例（36%）のみであった。このうちの4例は、原発巣の症状が強いために原発巣摘除のみが行われた。

生存曲線を Fig. 1 に示す。全67症例の全生存率（以下、OS）は中央値で8.5カ月であった。遠隔転移の有無で検討したところ、OS の中央値は15カ月 vs. 8 カ月と遠隔転移のない症例群で有意に OS は長いという結果であった（Fig. 2, $p=0.0071$ ）。遠隔転移のない症例群において、原発巣摘除の有無で OS を検討したところ、中央値はそれぞれ摘除群で22カ月、非摘除群で10カ月であったが、統計学的有意差を認めなかった（Fig. 3a, $p=0.5267$ ）。遠隔転移のある症例では、OS の中央値はそれぞれ摘除群 7 カ月、非摘除群6.1カ月で、これらの群でも原発巣摘除の有無で予後に差は認めなかった（Fig. 3b, $p=0.2710$ ）。

次に、リンパ節郭清術の有無での OS の差につき検討した。近年、尿路上皮癌に対するリンパ節郭清の範囲拡大は治療的意義を有すると報告され、一部の症例では郭清範囲の拡大が予後延長に寄与する症例を経験する^{1,2)}。所属リンパ節転移のみの症例においては、姑息的な目的での原発巣摘除、もしくは癒着など技術





No. at					
M0	23	9	3	2	2
M1	44	5	2	0	0

Fig. 2. Overall survival with or without distant metastasis.

的に困難なために原発巣摘除の際にリンパ節郭清が未施行の症例が存在する。このような heterogeneous な集団ではあるものの、リンパ節郭清の有無で OS を検討したところ、所属リンパ節転移のみの症例においては中央値24ヵ月 vs. 3.5ヵ月とリンパ節郭清群で有意な予後延長効果を認めた (Fig. 4, $p=0.0481$).

生存を予測する因子につき多変量解析を行ったところ、所属リンパ節転移と転移巣数のみが有意な因子であり (Table 3, HR 1.7448, $p=0.0108$), 原発巣摘除やリンパ節郭清は予後規定因子ではなかった。尚、化学療法については、化学療法のみ施行した症例、術前あるいは術後化学療法施行例など内容が様々であるため、多変量解析の項目から除外した。

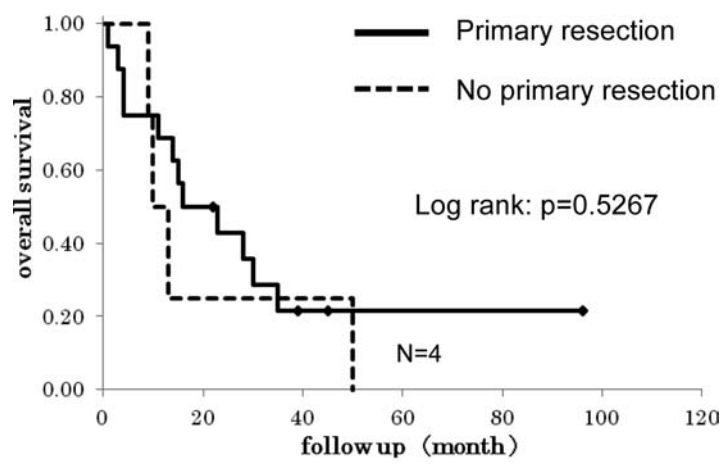
比較的長期予後が得られた13症例につき、これらの臨床的特徴につき列挙したのが Table 4 である。ここでいう長期予後とは、診断から2年以上生存可能であった症例と定義した。症例によっては8年無増悪生存を認める症例も存在した。全例で転移巣数が2カ所以下、かつ遠隔リンパ節転移を認めなかったが、他には一定の傾向は見いだせなかった。

考 察

初診時に転移を有する尿路上皮癌は予後が不良である。転移性尿路上皮癌に対して標準治療である M-VAC 療法や GC 療法を行っても、OS が中央値で15ヵ月程度と報告されている³⁾。患者の全身状態が許せば、一般的にはまず全身治療としての化学療法を数コース行い、転移巣および原発巣が十分制御可能であることが確認できた際には、原発巣摘除も治療選択肢

の1つになると思われる。原発巣摘除を施行した場合は、切除標本の病理組織所見を検討し、術後補助療法としての追加の化学療法もしくは放射線治療などを検討することとなる。しかし、こういった集学的治療を行っても、進行性尿路上皮癌の治療成績はいまだ不良である。最近、Sternberg らが膀胱癌の術後化学療法の成績につき即時療法と遅延療法とを比較した無作為化第Ⅲ相試験 (EORTC 30994) の結果を報告している⁴⁾。これらによると、病理学的にリンパ節転移のない局所進行型症例 ($pT3/T4N0M0$) では即時療法で有意に生存期間の延長を認めたが、リンパ節転移のある症例 ($pTxN1-3/M0$) では即時療法も遅延療法も生存期間に差がなく、かつリンパ節転移のない症例と比較し予後は不良であるという結果であった。すなわち、リンパ節転移がある症例では原発巣摘除+術後補助化学療法による集学的治療の有効性は高くないという結果であったと解釈できる⁴⁾。この報告では、術前化学療法施行の有無が不明で、またリンパ節郭清範囲が明記されていないといった問題点もあるが、やはり転移を有する進行性尿路上皮癌症例では現在考えられる集学的治療を行っても治療成績には限界があると思われる。ここ20年以上の尿路上皮癌の治療内容および治療成績には大きな変化はなく、化学療法が以前の M-VAC 療法から GC 療法へと変化した程度である⁵⁾。われわれの成績でも、全症例の OS が中央値で8.5ヵ月という結果であり、転移を有する進行性尿路上皮癌の治療成績向上は喫緊の課題である。

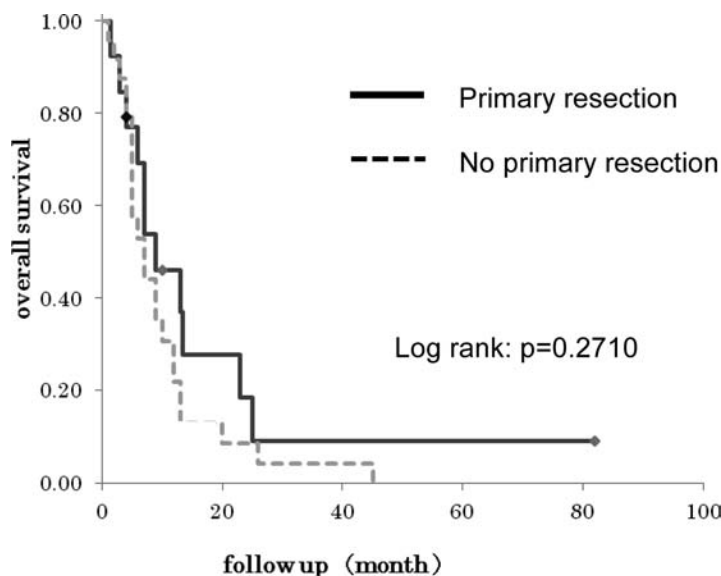
われわれの治療内容および成績を振り返ると、所属リンパ節転移のみであれば化学療法を併用しながら



No. at risk

Primary				
resection	19	9	3	2
No primary				
resection	4	2	2	0

a



No. at risk

Primary				
resection	16	4	2	2
No primary				
resection	28	3	2	0

b

Fig. 3. a: Overall survival according to primary tumor resection in M0 cases. b: Overall survival according to primary tumor resection in M1 cases.

83%の症例で原発巣摘除を行っている一方、遠隔転移のある症例ではその割合は36%に留まっていた。所属リンパ節転移のみの症例では遠隔転移を有する症例よりも予後は有意に延長していたものの（15カ月 vs. 8カ月）、多変量解析の結果からは原発巣摘除のベネ

フィットは少なく、所属リンパ節転移のみか転移巣数が少ない症例においてのみ生存期間の延長が認められたという結果であった。しかし、実臨床において、初診時にこのような進行性尿路上皮癌に遭遇した場合、所属リンパ節転移のみなのか、もしくは遠隔転移を有

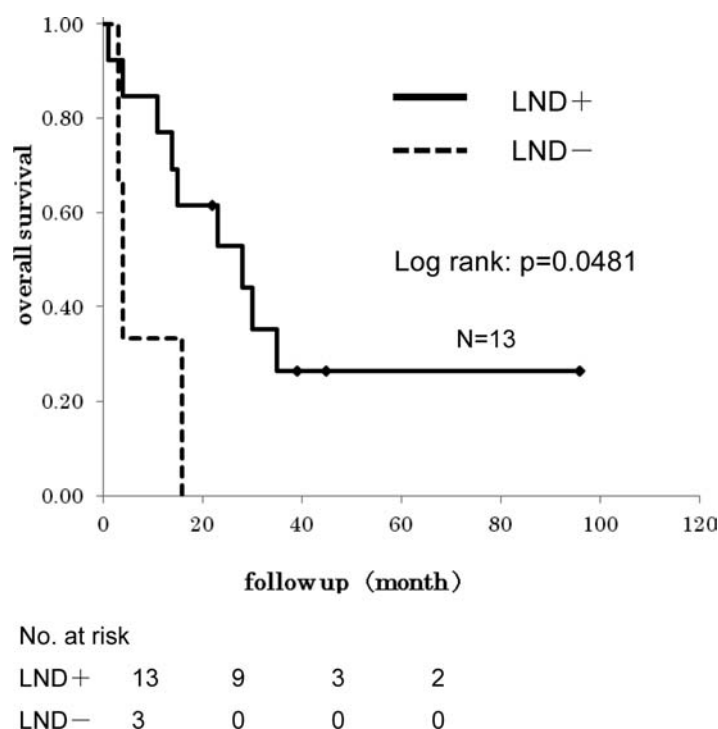


Fig. 4. Overall survival according to lymph node dissection in M0 cases.

Table 3. Multivariate analysis for prognostic factors (Cox proportional hazard model)

Factors	PRC	HR	95% CI	P value
Primary resection	-0.4890	0.6133	0.2458-1.5299	0.2945
LND	-0.5734	0.5636	0.2199-1.4441	0.2323
Regional LN meta	-1.2412	0.2890	0.0956-0.8738	0.0279
Distant LN meta	0.6527	1.9207	0.8835-4.1757	0.0995
Organ meta	-0.9061	0.4041	0.1419-1.1509	0.0897
Primary site	-0.2190	0.8033	0.4396-1.4679	0.4764
No meta	0.5567	1.7448	1.1376-2.6762	0.0108

PRC: partial regression coefficient, LND: lymph node dissection, LN: lymph node, Meta: metastasis.

するので治療の展望が変わると思われる。Leissner や Roscigno らの報告でも、リンパ節郭清の範囲拡大が予後改善に寄与したと思われる症例は確かに存在しており^{1,2)}、EAU のガイドラインにおいても化学療法に十分な反応があれば、原発巣摘除に広範囲のリンパ節郭清を行うことも治療オプションとなることが明記されている⁶⁾。われわれも患者の状況が許せばこのような方針で治療を行っている。これは予後延長を期待するのみならず、今後出現する可能性がある局所の疼痛や血尿などのような尿路上皮癌に特有な局所症状を制御する意味合いも含まれる。今回の検討は、後ろ向き研究でもあり症例数も限られていること、またリンパ節郭清範囲や治療内容も症例によりまちまちであ

り、われわれのデータの信憑性が高いとは言い難い。しかし、初診時に転移を有する進行性尿路上皮癌の治療成績をまとめた大規模なデータが欠如している現時点においては、presurgical setting としての化学療法を行い、十分な反応があれば原発巣摘除に広範囲のリンパ節郭清を行う積極的治療はオプションの1つになると考える。

一方、初診時に遠隔転移を有する尿路上皮癌の治療方針は限られている。患者の状態が許せば全身化学療法を行うこととなるが、転移巣による疼痛など有症状時には姑息的な放射線治療も考慮される。また、原発巣に伴う症状が激烈な場合は、姑息的な原発巣摘除も検討せざるを得ない場面も起こりうる。そして、もし化学療法などの全身治療が奏効した場合、この時点で原発巣摘除を行うべきかについては熟慮すべきポイントとなる。この原発巣摘除が僅かながらの根治を期待する目的なのか、もしくは姑息的な治療の一連の流れに過ぎないものなのかもよく認識すべきである。われわれの検討では、遠隔転移を有する症例は原発巣摘除の有無にかかわらず OS は中央値で約 6 カ月程度であった。少なくとも一般的には遠隔転移を有する尿路上皮癌に対して、原発巣摘除が生存に及ぼすベネフィットはないと思われる。遠隔転移があっても手術を含めた集学的治療が奏功し、長期生存を得たケースは症例報告レベルではあるが⁷⁾、まとまった報告は皆無である。われわれのデータにおいても少数例であるが、原発巣摘除に遠隔転移巣切除まで組み合わせた長

Table 4. Clinical and pathological characteristics of 13 patients with comparatively longer survival (2 years or longer)

Primary site	Regional LN	Distant LN	Organ	No meta	Primary resection	LND	stage	NAC	AC	Mx	Prognosis
B	+	—	—	1	—	—		Chemotherapy alone			50m death
R	+	—	—	1	+	+	T3N1M0	—	+		28m death
R	+	—	—	1	+	+	T3N0M0	+	+		30m death
R	+	—	—	1	+	+	T3N2M0	—	+	Lung	35m death
R	+	—	—	1	+	+	T4N2M0	—	+		96m alive
B	+	—	Bone	2	—	—		Chemotherapy alone			45m death
B	—	—	adr	1	+	+	T3N2M1	—	+	Bone	25m death
R	+	—	Bone	2	+	+	T4N2M1	—	+		82m alive
U	+	—	—	1	+	+	T2N2M0	—	+		45m alive
R	+	—	—	1	+	+	T3N1M0	—	+		39m alive
U	+	—	Lung	2	—	—		Chemotherapy alone			26m death
U	—	—	Lung	1	+	—	T2NXM1	—	+		29m death
B	+	—	—	1	+	+	T3N1M0	+	+		24m alive

B: Bladder, R: Renal pelvis, U: Ureter, adr: adrenal gland, LN: lymph node, LND: lymph node dissection, NAC: neoadjuvant chemotherapy, AC: adjuvant chemotherapy, Mx: metastasectomy, m: month, Meta: metastasis.

期生存例は確かに存在した。Table 4 に比較的長期生存可能であった13例を挙げたが、特に遠隔転移症例において化学療法と原発巣摘除の組み合わせで長期生存可能例が3例(3/16, 18.75%)の一方、化学療法のみで長期生存例が1例(1/25, 4%)と、化学療法と原発巣摘除の組み合わせの方で長期生存例が多い傾向を示した。症例数が少なく各群の特徴まで述べることは難しいが、やはり遠隔転移症例であっても状況が許せば原発巣摘除に化学療法といった集学的治療が奏功する症例は少数例ではあるものの存在するのは確かである。しかし、他の泌尿器癌と異なり有効な化学療法がない尿路上皮癌においては、初診時に遠隔転移がある症例ではいずれベストサポータティブケアの状態となることが予想され、たとえ化学療法が奏効したからと言っても、原発巣摘除の適応や意義に関しては慎重にならざるを得ない。患者の生活の質と余命を十分に考慮し、患者および家族と時間をかけて相談した上での治療方針の決定が求められる。

結 論

初診時に転移を有する尿路上皮癌に対する原発巣摘除は、生存に対して明らかなベネフィットはないと思われる。しかし、これらの症例群の治療成績に関する信頼できる大規模なデータが欠如している現時点では、特に所属リンパ節転移のみで転移巣数が少ない症例において、原発巣摘除に化学療法を組み合わせた集学的治療を考慮する意義はあると思われる。

文 献

1) Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enen H, et al.:

Extended lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* **171**: 139-144, 2004

- 2) Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al.: The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol* **56**: 512-518, 2009
- 3) Sternberg CN, de Mulder PH, Schomagel JH, et al.: Randomized phase 3 trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no 30924. *J Clin Oncol* **19**: 2638-2646, 2001
- 4) Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, et al.: Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N + M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* **16**: 76-86, 2015
- 5) vonder Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Clin Oncol* **18**: 3068-3077, 2000
- 6) Witjes JA, Comperat E, Cown NC, et al.: EAU guideline on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* **65**: 778-792, 2014
- 7) Siefker Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, et al.: Is

there a role for surgery in the management of
metastatic urothelial cancer?: The Anderson MD
experience. J Urol **171**: 145-148, 2004

(Received on June 5, 2015)
(Accepted on September 11, 2015)